

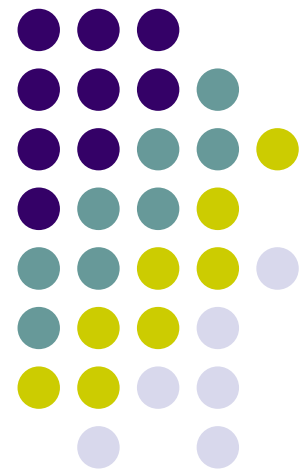
Totalsynthesen von Colchizin



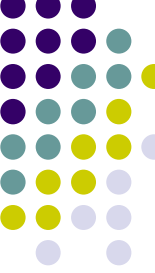
Prof. Dr. H. G. Schmalz



Dipl. Chem. T. Graening



Überblick

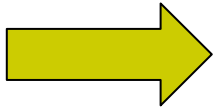


- Eigenschaften von Colchizin:
 - medizinische Wirkung
 - Struktureigenschaften
- Totalsynthese nach Woodward
- Totalsynthese nach Graening und Schmalz
- Zusammenfassung und Ausblick



Medizinische Wirkung

- Hauptalkaloid der Herbstzeitlose
- Wirkstoff gegen akute Gicht und mediterranes Fieber
- allgemein toxisch: antimitotische Aktivität durch Bindung an Tubulin

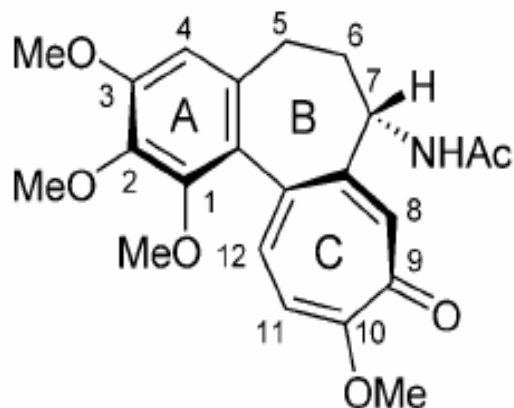


Inhibierung der Mikrotubulibildung

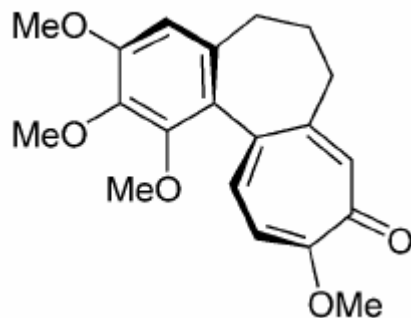


(Herbstzeitlose[3])

Struktur



(aR)

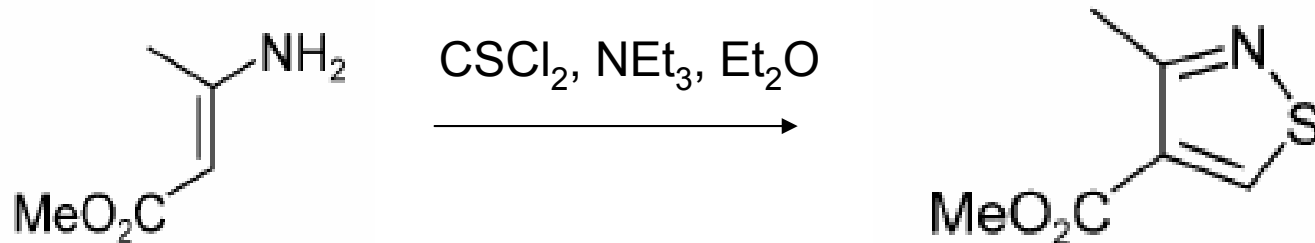
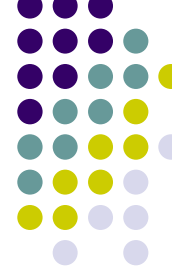


(aS)

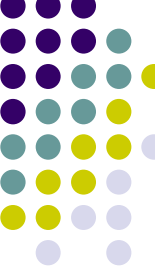
- Aufgeklärt durch Dewar 1945
- Farbloses, kristallines α -Tropolon-derivat
- Stereozentrum an C-7
- Achsenchiralität: aR

Beispiel für aS-Achsenchiralität von Desacetamidocolchicin

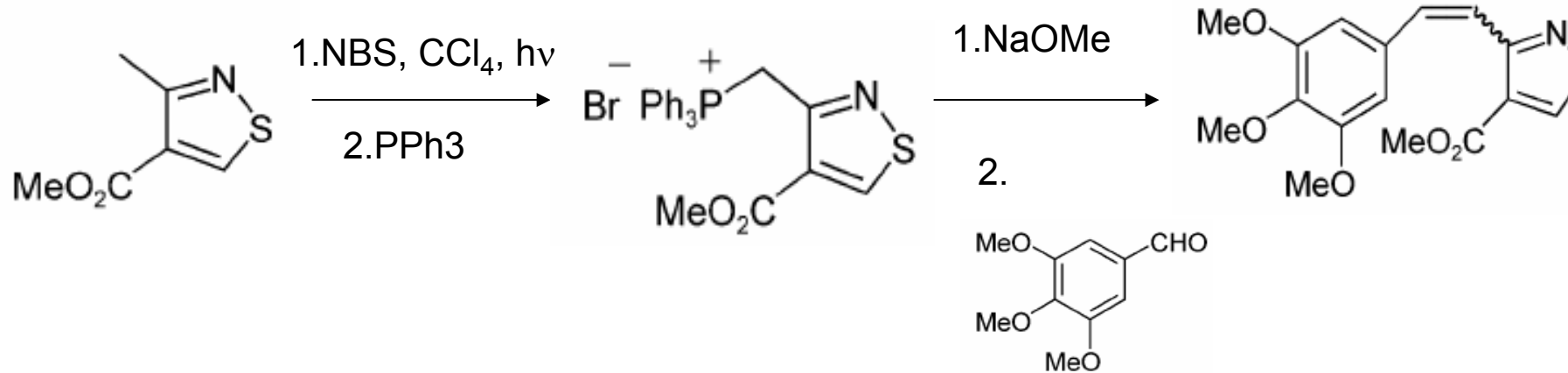
Totalsynthese nach Woodward

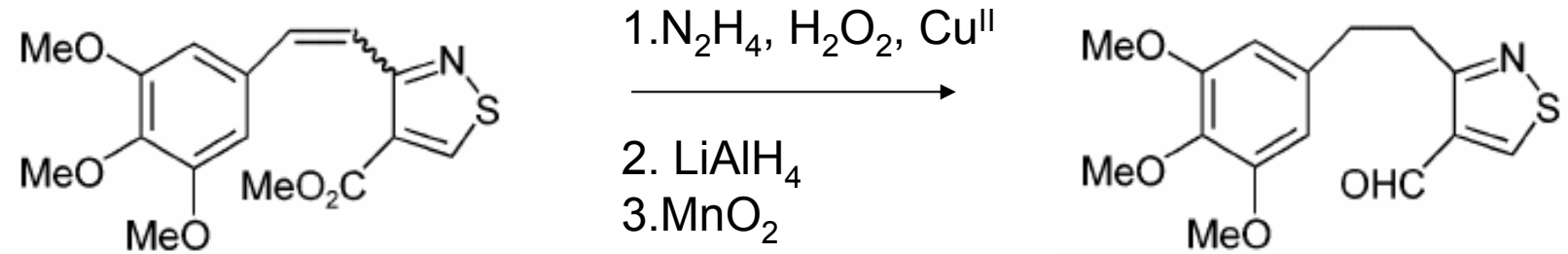
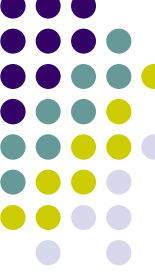


Mechanismus?

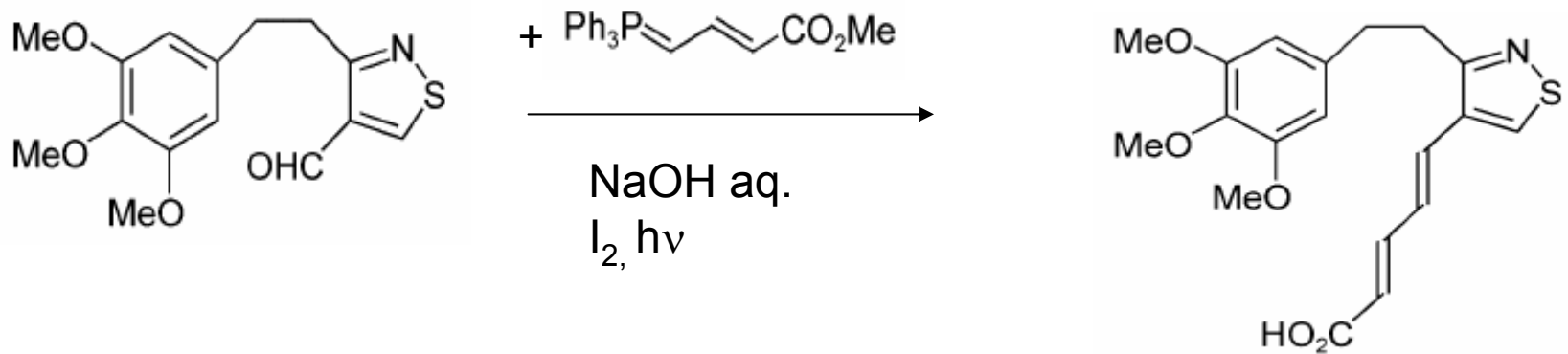


1. Bromierung in „Allylstellung“
2. Nucleophile Substitution von Br^- durch Triphenylphosphan

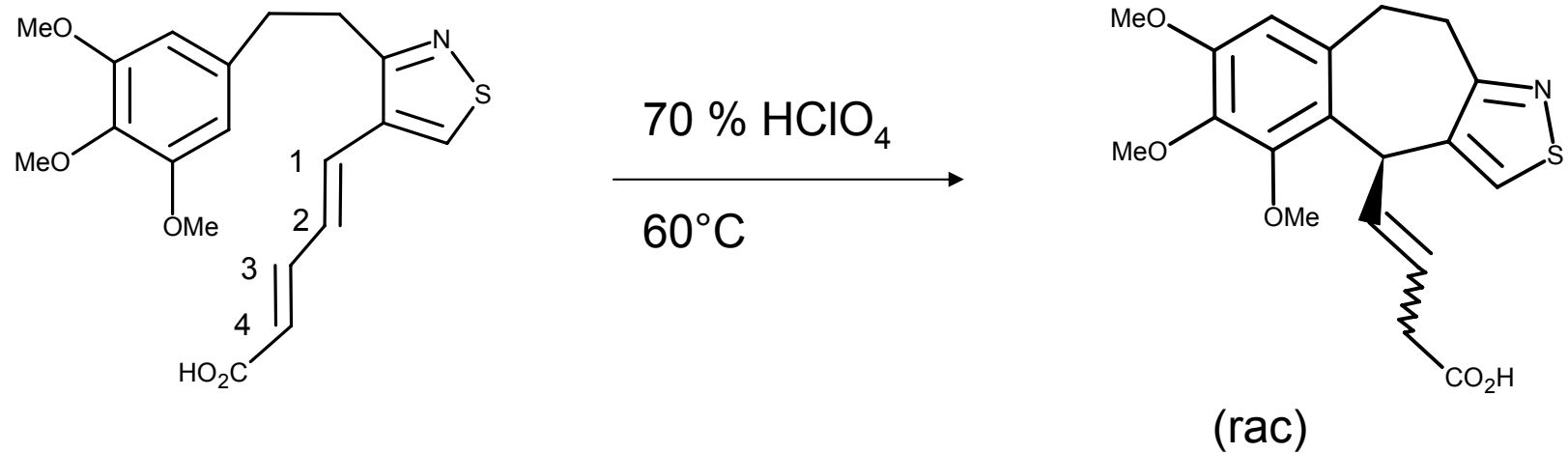
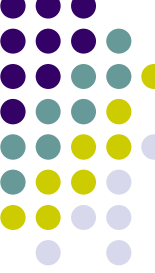




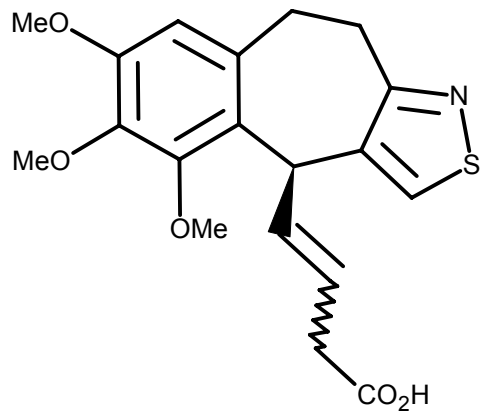
1. Reduktion der Doppelbindung mit cis-Diimid(N₂H₂)
2. Reduktion des Esters zum Alkohol
3. Oxidation des Alkohols zum Aldehyd



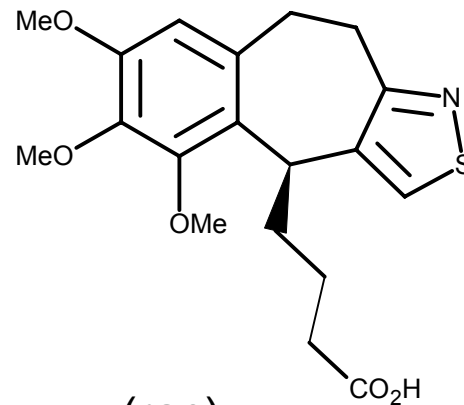
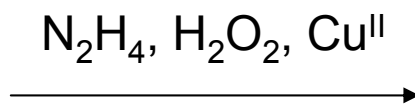
1. Wittig-Olefinierung
2. Verseifung des Esters zur Carbonsäure
3. Isomerisierung der Doppelbindung zum (E)-Produkt durch Iodzusatz



1. Friedel-Crafts-Alkylierung: Protonierung von C-2, elektrophiler Angriff von C-1 am Phenylring
2. Isomerisierung der Doppelbindung durch Protonierung von C-4 und anschließender Deprotonierung von C-2

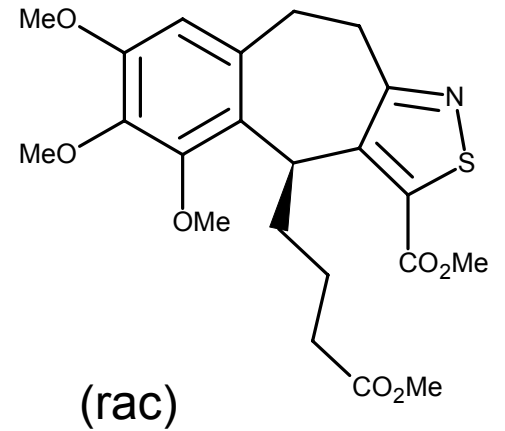
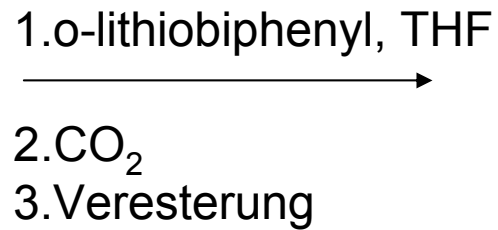
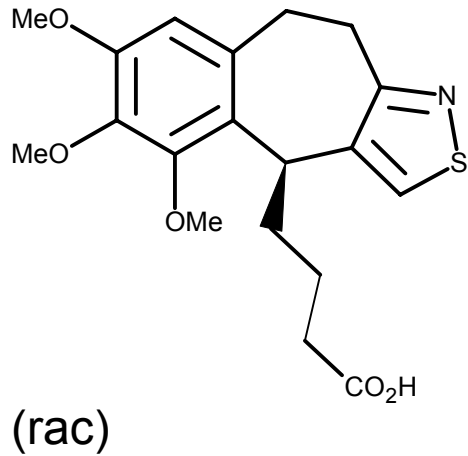


(rac)

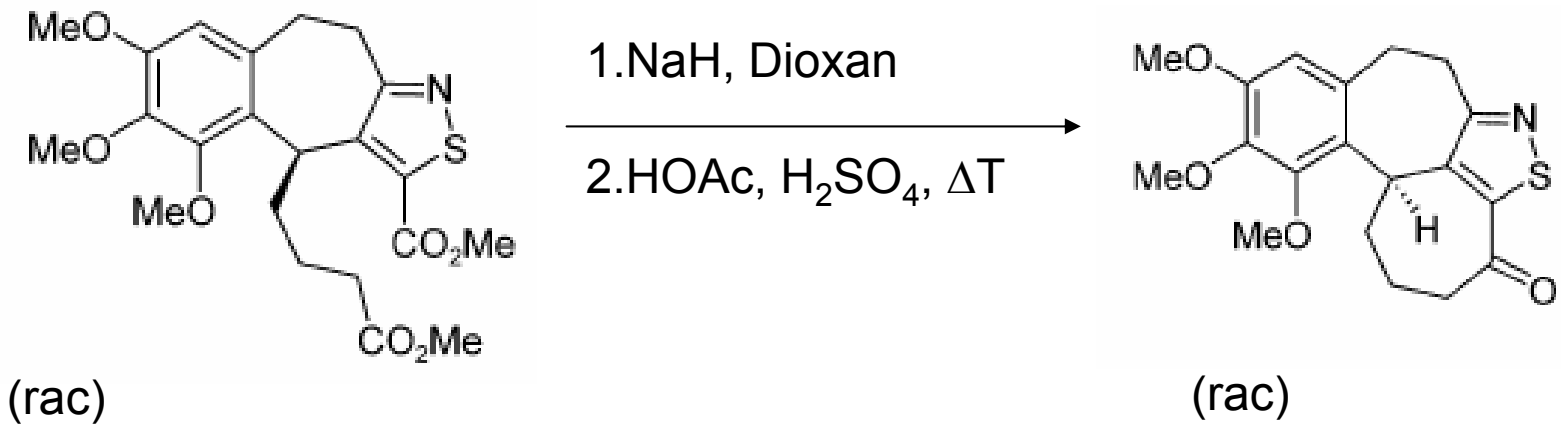
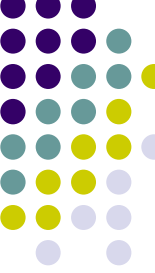


(rac)

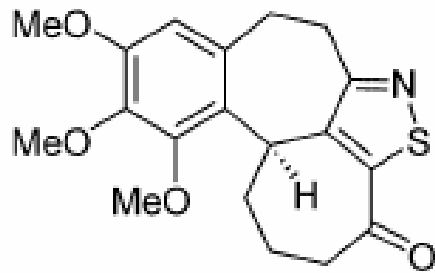
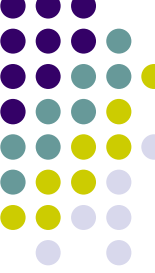
Reduktion der Doppelbindung mit Diimid



1. Deprotonierung des Isothiazolrings
2. Carboxylierung mit elektrophilem CO₂

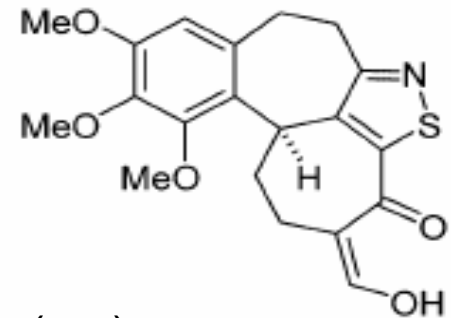
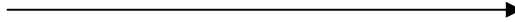


1. intramolekulare Claisenkondensation (= Dieckmann-Kondensation)
2. Saure Esterhydrolyse
3. Decarboxylierung der β-Ketosäure beim Erhitzen



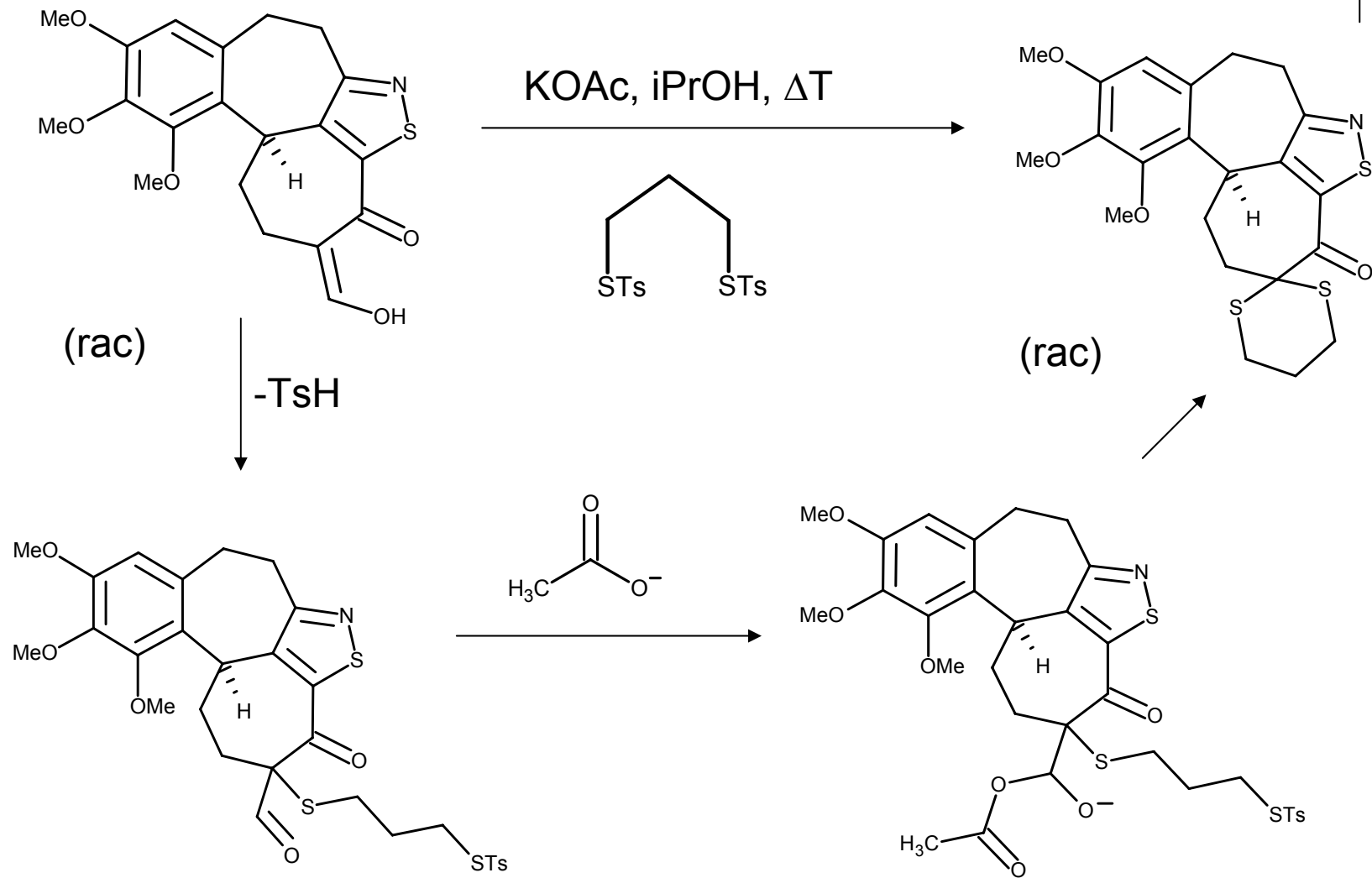
(rac)

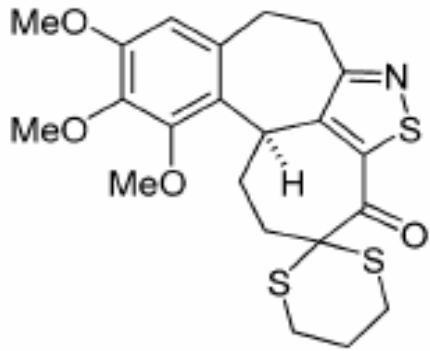
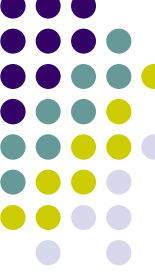
NaH, HCO₂Et, EtOH, THF



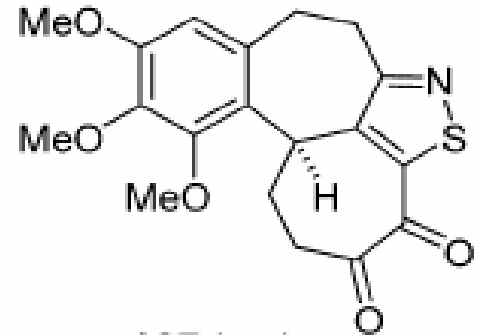
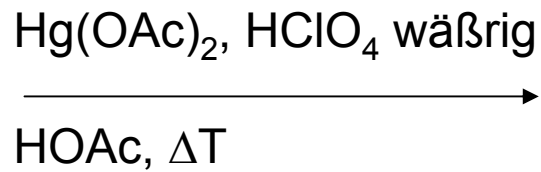
(rac)

Formylierung in α -Position zur Carbonylgruppe: Deprotonierung zum Enolat mit anschließendem nucleophilen Angriff am Ameisensäureethylester unter Abspaltung von Ethanol



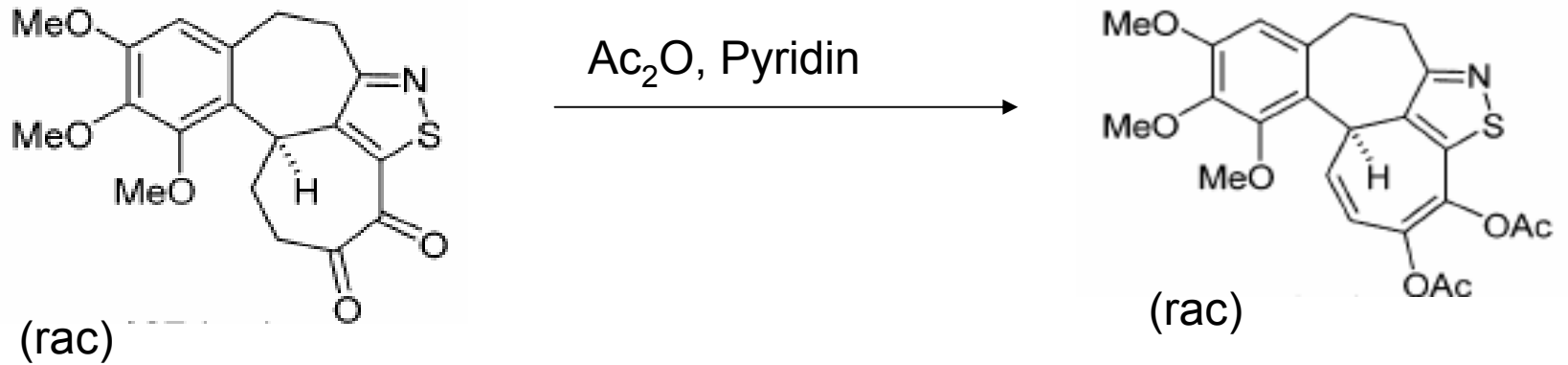


(rac)



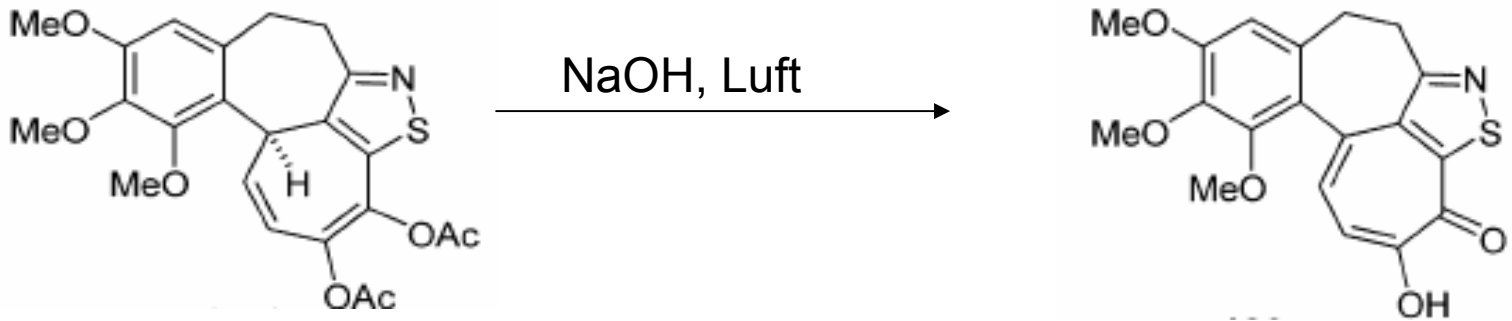
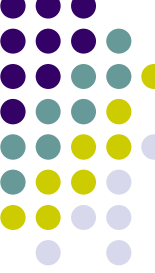
(rac)

Spaltung des Dithioacetals mit Hg^{2+} und Freisetzung der Carbonylgruppe
im warigen Milieu



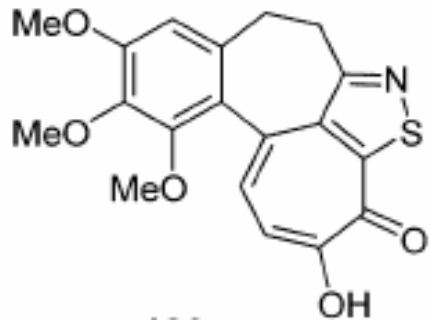
Diacetylierung: nucleophiler Angriff des Carbonyl-O an Ac_2O

→ Carbeniumionen, die H^+ eliminieren unter Ausbildung von Doppelbindungen



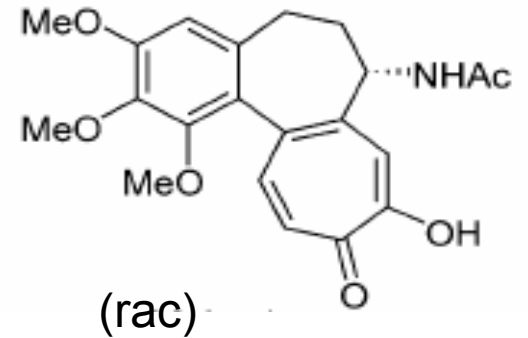
(rac)

Verseifung und spontane Oxidation mit Luftsauerstoff (radikalisch)
im basischen Milieu

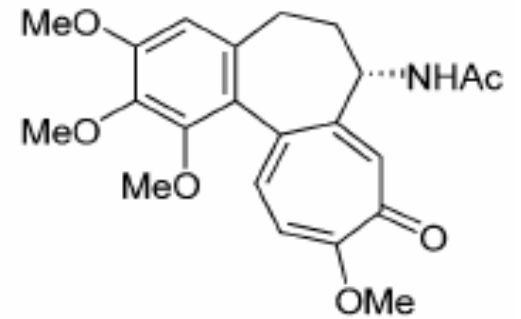
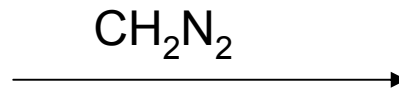
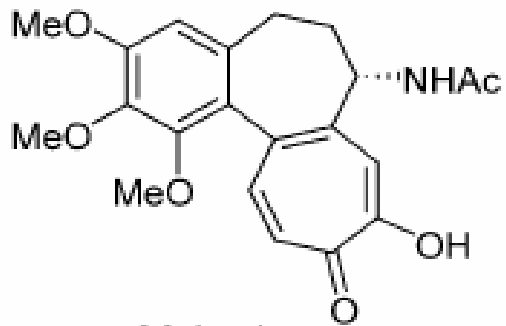


1. Raney-Nickel, NaOH-Lsg.

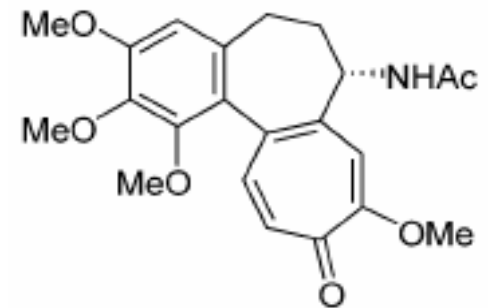
2. Ac₂O, Pyridin, NaOH-Lsg.



1. Freisetzung der Aminogruppe und Desulfurierung durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel
2. Acetylierung der Aminogruppe

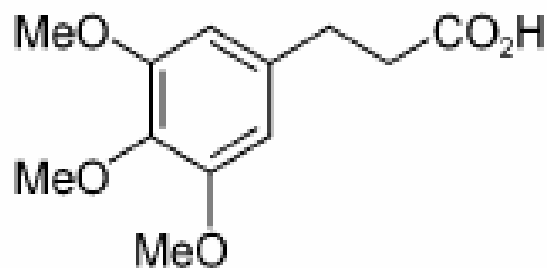


+



Methylierung von Colchicein zu Colchicin(oben) und Isocolchicin(unten)

Totalsynthese nach Graening und Schmalz

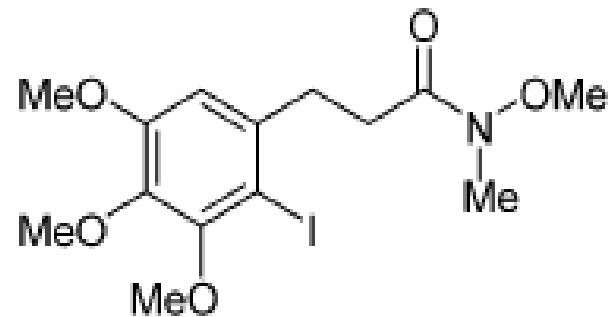


1. $(\text{COCl})_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}$

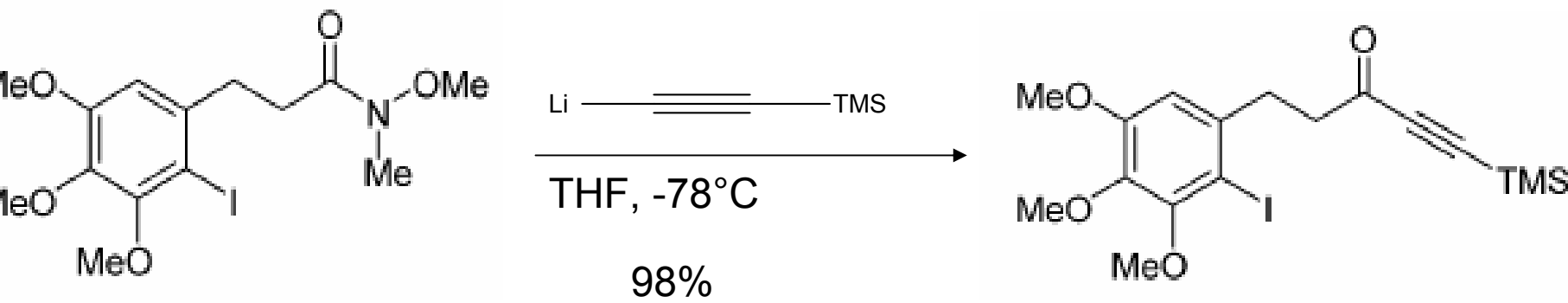
2. $\text{NHMeOMe}\cdot\text{HCl}, \text{Pyridin}, 0^\circ\text{C}$

3. $\text{Ag}(\text{CF}_3\text{CO}_2), \text{I}_2, \text{CHCl}_3, \text{RT}$

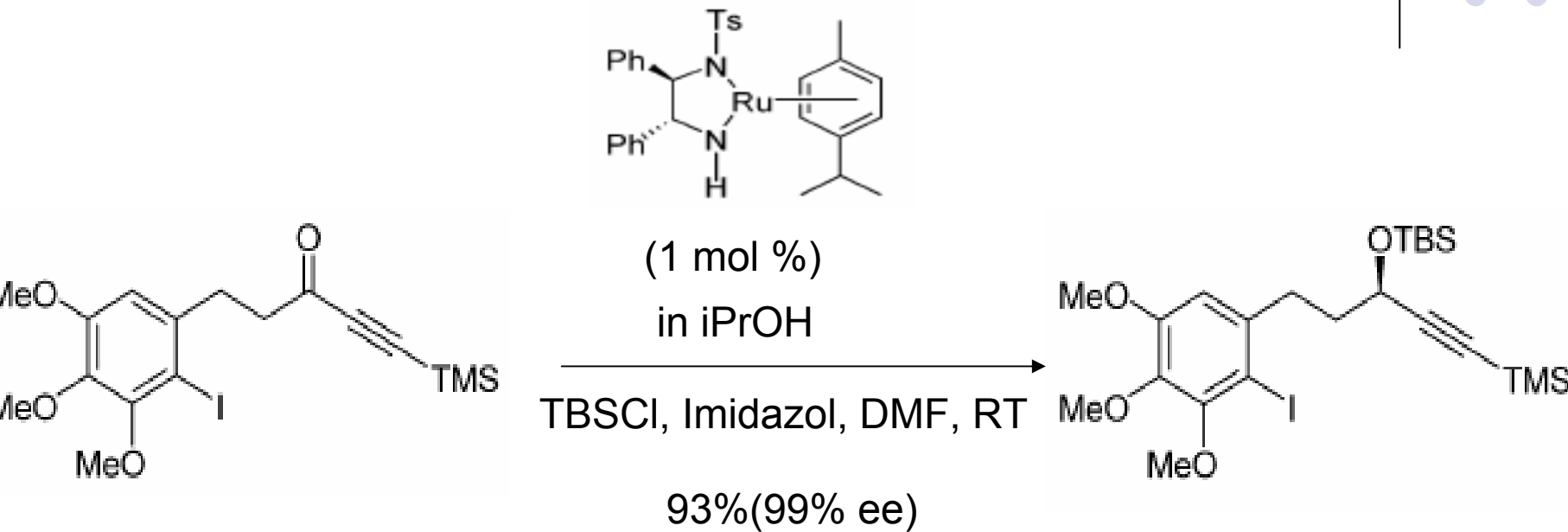
92%



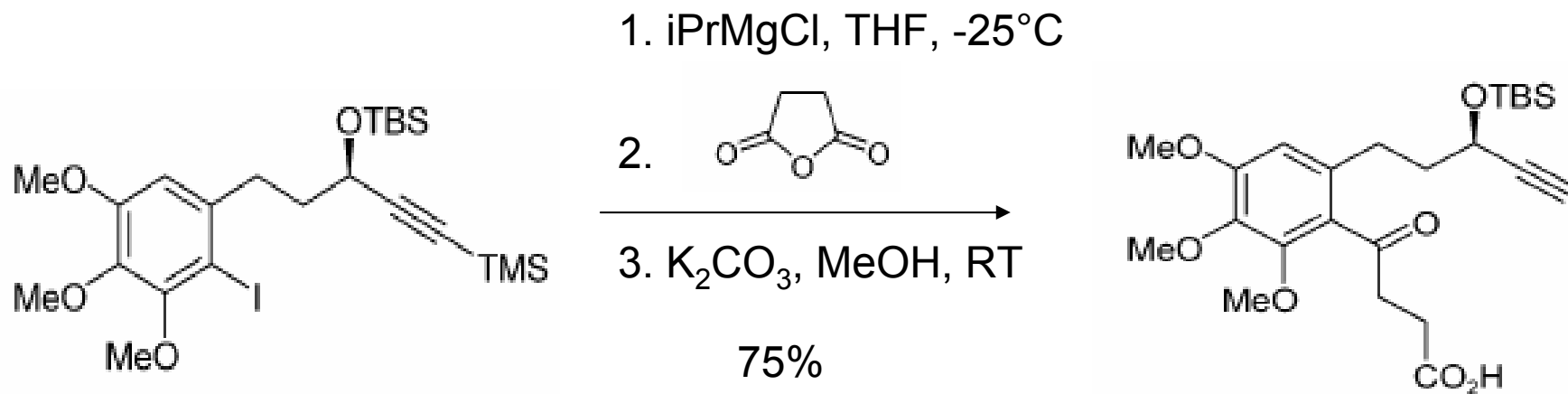
1. Bildung des Säurechlorids mit Oxalylchlorid
2. Bildung des Weinrebamids
3. elektrophile Substitution am Aromaten mit Ag^+ als Lewis-Säure



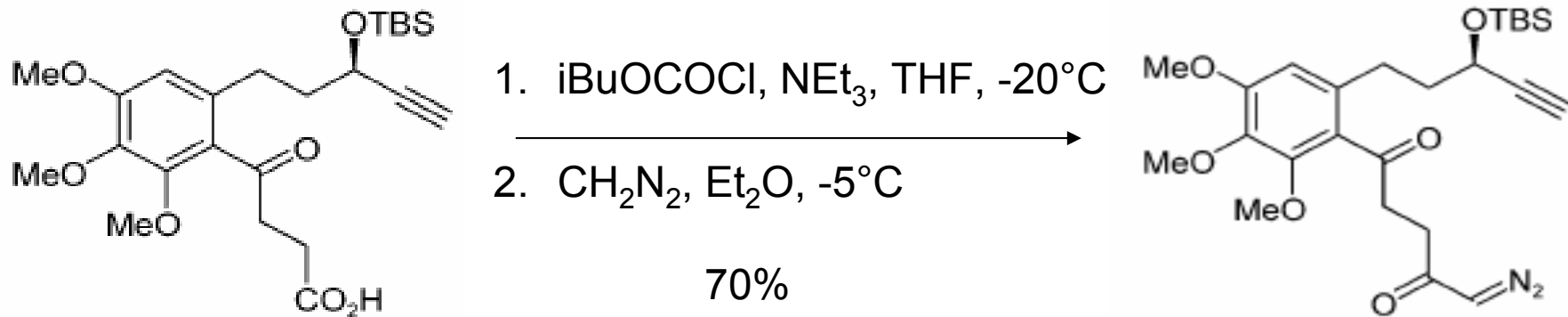
Bildung des Alkinons durch nucleophilen Angriff des Trimethylsilylacetylids am Weinrebamid



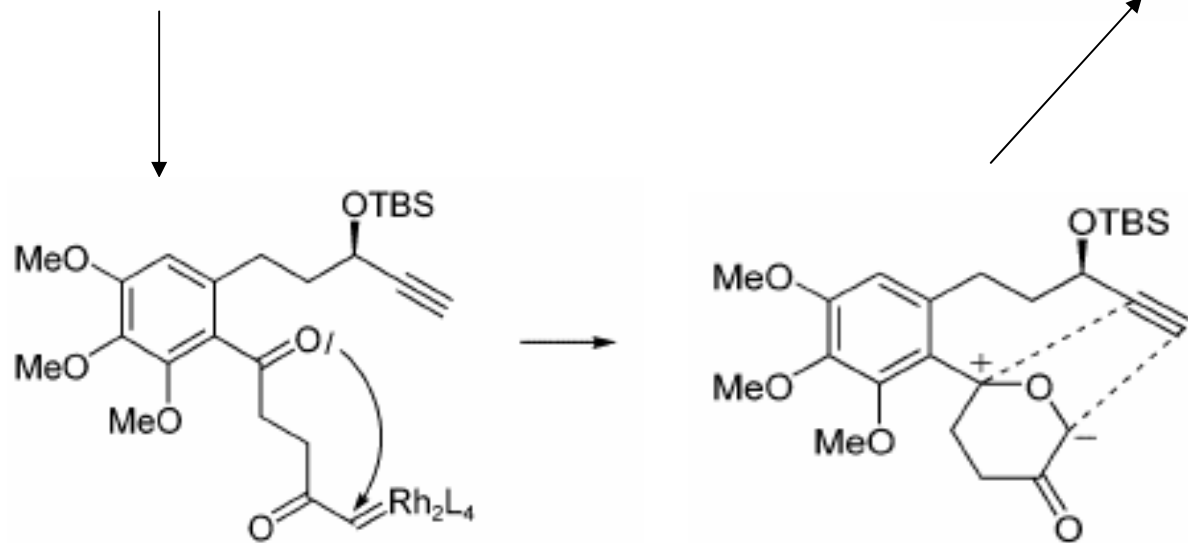
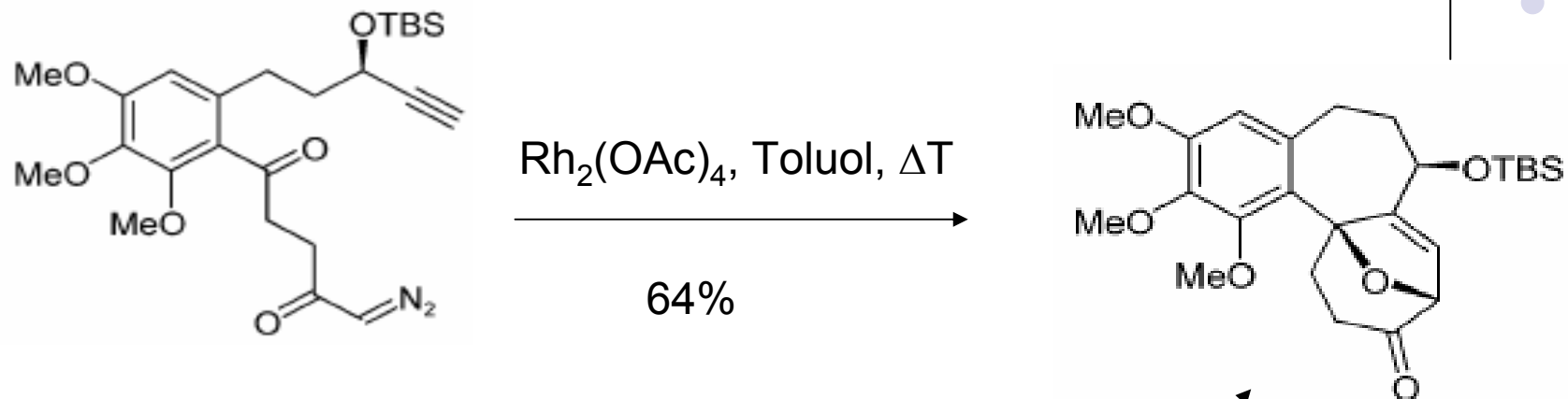
1. enantioselective Hydrierung des Ketons zum Alkohol nach Noyori
2. Einführung der tert-butyldimethylsilyl-Schutzgruppe(TBS)

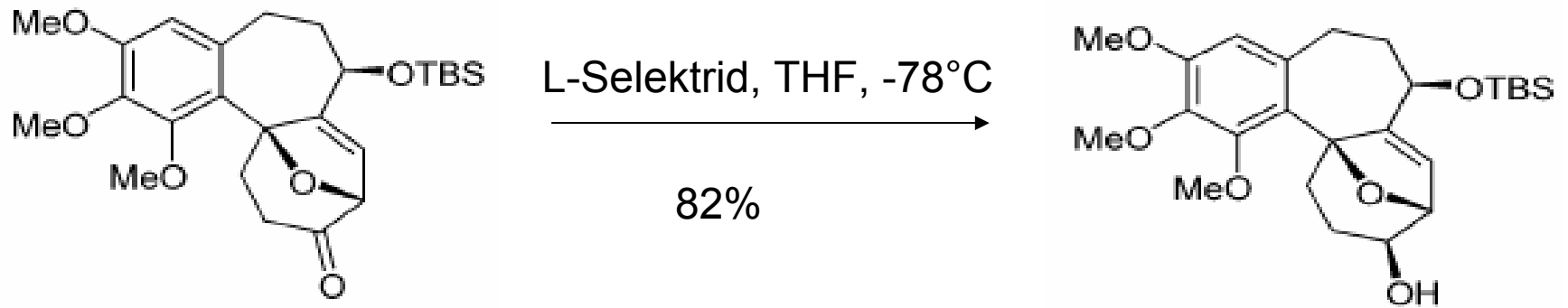


1. Iod-Magnesiumaustausch nach Knochel
2. Reaktion der Grignard-Verbindung mit Bernsteinsäureanhydrid

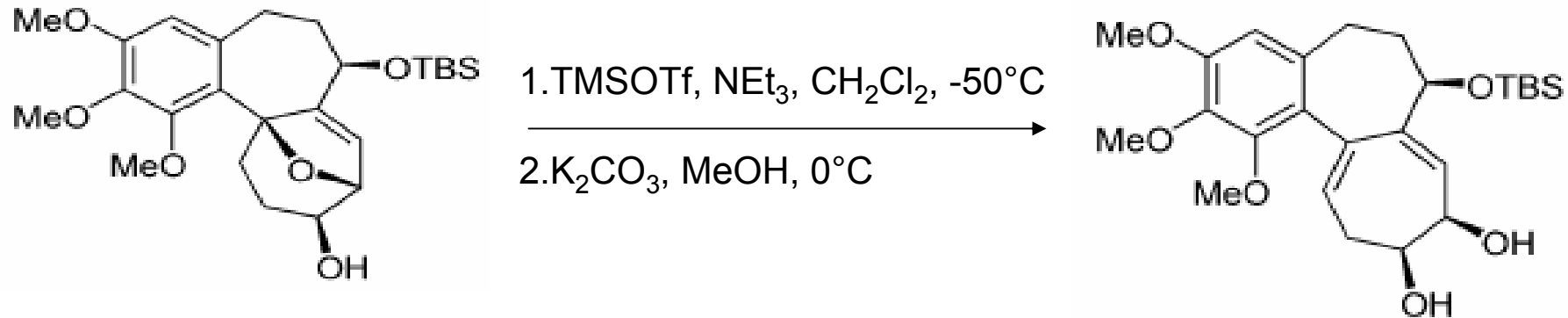
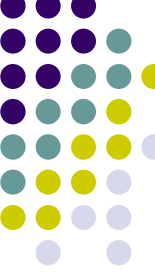


1. Aktivierung der Carbonsäure durch Bildung eines Kohlensäureesters
2. Nucleophiler Angriff des Diazomethans führt zur Bildung des Diazoketons

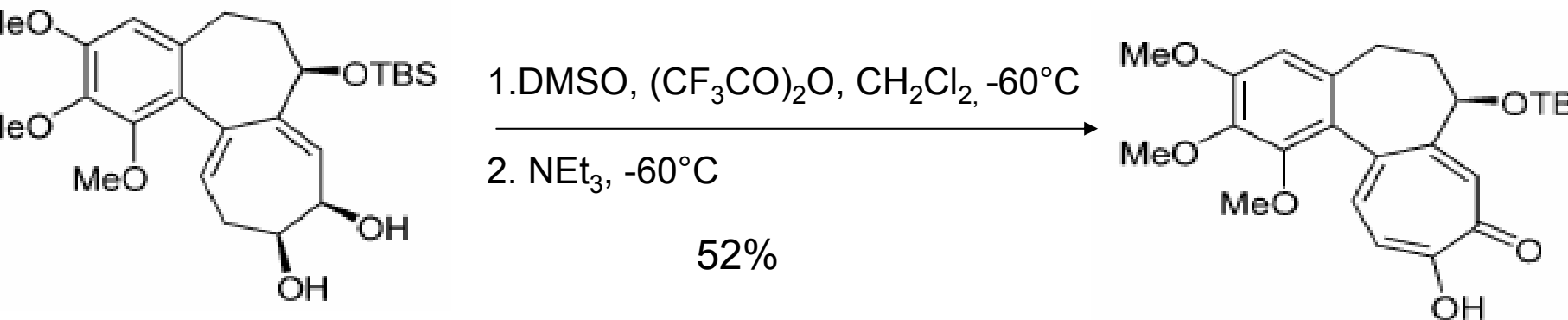




Reduktion des Ketons zum Alkohol mit $(\text{sBu})_3\text{BH}^-\text{Li}^+$



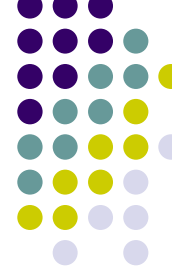
Überführung ins Diendiol durch Reaktion mit TMSOTf und anschließender Hydrolyse des bis(silylethers)



Swern-Oxidation zur Dicarbonylverbindung

Die formale Totalsynthese von Colchicin wird abgeschlossen, indem man der Bannwell-Synthese folgt \longrightarrow weitere 5 Reaktionsschritte

Zusammenfassung

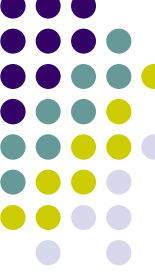


- viele verschiedene Methoden
- Entwicklung neuartiger Synthesen von 7-gliedrigen Ringen, insbesondere Tropolonen
- geringe Ausbeuten und Selektivitäten in früheren Synthesen

Ausblick



- Großes medizinisches Interesse nach Colchicinderivaten
 - effiziente Syntheschemata notwendig
- Colchicin bleibt wichtiges Zielmolekül in der organischen Synthese



Literatur

- [1] Timm Graening, Hans-Günther Schmalz,
Angew.Chem.Int.Ed.2004, 43, 3230-3256

- [2] Timm Graening, Hans-Günther Schmalz,
Angew.Chem. 2002, 114, Nr.9, 1594-1596

- [3] www.wikipedia.de